

EP 0,749,754 A2, A3

*This would be  
good for a  
chemical-chemical  
challenge*

---

Job No.: 1505-89892

Translated from French by the Ralph McElroy Translation Company  
910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

**BEST AVAILABLE COPY**

EUROPEAN PATENT OFFICE  
EUROPEAN PATENT NO. 0 749 754 A2

Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 K 49/00  
//A 61 K 31:07  
A 61 K 31:19  
A 61 K 31:38

Filing No.: 96401169.6

Filing Date: May 31, 1996

Publication Date: December 27, 1996  
Bulletin 1996/52

Designated Contracting States: CH DE FR GB LI

Priority

    Date: June 19, 1995

    Country: FR

    No.: 9507301

PROCESS FOR IDENTIFYING RXR RECEPTOR AGONIST COMPOUNDS

Applicant: INTERNATIONAL CENTER FOR  
DERMATOLOGICAL RESEARCH  
GALDERMA – CIRD GALDERMA  
F-06565 Valbonne (FR)

Inventors: Michel Demarchez  
06620 Le Bar sur Loup (FR)

André Jomard  
06460 Saint Vallier de Thiey (FR)

Agent: Christophe André Louis Andral  
L'OREAL  
Charles Zviak Research Center  
Department of Industrial Property  
90, rue du Général Roguet  
92583 Clichy Cedex (FR)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

### [Abstract]

This invention pertains to a process for identifying RXR agonist molecules, characterized in that it includes the following stages: (i) topical application to part of the skin of a mammal of a sufficient quantity of a compound that is a ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors, other than a specific ligand of RXR receptors, and that may become heterodimerized with the RXRs, (ii) systemic or topical administration to the same mammal or to the same part of the mammal's skin before, during, or after stage (i), of a molecule capable of presenting RXR agonist activity, and (iii) evaluation of the response on the part of the mammal's skin which was treated in this way.

### Description

The object of this invention is a process for identifying RXR receptor agonist compounds by using a mammal, such as a rodent (rat, guinea pig, hamster, rabbit, mouse, etc.).

It is known that all-trans retinoic acid is a powerful modulator (i.e., an inhibitor or, conversely, a stimulator, depending on the nature of the treated cells) of differentiation and proliferation of numerous types of normal or transformed cells. For example, it inhibits differentiation of epithelial cells, such as keratinocytes of the epidermis. It also inhibits the proliferation of numerous transformed cells, such as melanoma cells.

In general, it is known that all-trans retinoic acid acts on the differentiation and proliferation of cells by interacting with nuclear receptors called RARs (Retinoic Acid Receptors) contained in the cell nucleus. These receptors, after fixation of the ligand (i.e., all-trans retinoic acid), interact with the promoter region of genes regulated by retinoic acid at the level of specific response elements. In order to fix themselves on the response elements, the RARs become heterodimerized with other types of receptors known as RXRs; the natural ligand of RXRs is 9-*cis*-retinoic acid. The RXRs are considered as master regulatory proteins, because they interact to form heteromers, as with RARs, with other members of the superfamily of steroid/thyroid receptors, such as the receptor for vitamin D3 (VDR), the triiodothyroxine (TR) receptor, and the PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors).

Considering the biological activities mentioned above, it is easy to understand the interest in finding new RXR receptor agonist compounds. Thus, numerous patents and publications have described the interest in using these compounds in the pharmaceutical field, particularly in dermatology.

A number of synthetic structural analogs of all-trans retinoic acid or 9-*cis*-retinoic acid, commonly called "retinoids," have been described in the literature. Some of these molecules are capable of becoming fixed and activating (agonist) or, conversely, deactivating (antagonist) specifically the RARs or, conversely, the RXRs. Other analogs show no particular selectivity in

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

relation to these various receptors. In this respect, for example, 9-*cis*-retinoic acid activates both the RARs and the RXRs, without notable selectivity for one or the other of these receptors (nonspecific ligand), whereas all-trans retinoic acid selectively activates the RARs (RAR-specific agonist).

In mice, it has been shown that all-trans retinoic acid in a single topical administration induces a dose-dependent response of epidermal proliferation, with a maximum response four days after the application ("Retinoic acid provokes a regeneration-like proliferative response in murine epidermis," *Arch. Dermatol. Res.* 1992, 284: 418-423). In accordance with this result, the response to a topical application of all-trans retinoic acid to a mouse ear is normally expressed as increased thickness of the mouse ear. This increase in the thickness of the mouse ear seems to be due to an increase in the thickness of the epidermis and the appearance of dermal edema. Therefore, this response can be measured readily with an apparatus such as the oditest, and the response is greatest on the fifth and sixth days after application.

On the other hand, under the same operating conditions, the specific RXR ligands applied alone topically or orally to the mouse ear have no clinical effect.

The applicant has discovered that the response to topical application to a mammal's skin of a compound which is an active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors, other than a specific RXR receptor ligand, and which can become heterodimerized with the RXRs, can be synergized by systemic or topical administration of an RXR agonist.

Thus, the object of this invention is to present a simple procedure for identifying RXR agonist molecules.

This goal and others are met by this invention, which concerns a process for identifying RXR agonist molecules, characterized in that it includes the following stages: (i) topical application to part of the skin of a mammal of a sufficient quantity of at least one compound that is an active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors, other than a specific ligand of RXR receptors, and that can become heterodimerized with the RXRs, (ii) systemic or topical administration to the same mammal or to the same part of the mammal's skin before, during, or after stage (i) of a molecule capable of presenting RXR agonist activity, and (iii) evaluation of the response on the part of the mammal's skin that was treated in this way and comparison with the response obtained on this same part of the skin treated by only stage (i).

Thus, when the molecule administered is an RXR agonist, the part of the mammal's skin which was treated by a molecule that is an active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors, other than a specific ligand of the RXR receptors, and that can become heterodimerized with the RXRs will increase in thickness. This can be called

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



synergy of response, because the molecule capable of RXR agonist activity to be tested causes no clinical effect when it is applied topically by itself.

Specifically, the mammal is a rodent such as a mouse, rat, guinea pig, hamster, or rabbit.

The part of the mammal's skin used may be any part of the mammal's body.

The response on the part of the mammal's skin that is treated in this way and is to be evaluated corresponds to a clinical alteration of the skin. In general, this response to be evaluated corresponds to a change in the thickness of the part of the skin which has been treated.

Thus, the thickness of the treated skin can be measured by any known method.

When the part of the skin used is smooth, its thickness can be measured by folding it.

It is most convenient to use the skin of the ear. The thickness can then be measured by an oditest.

Of course, evaluation of stage (iii) corresponds to measurement of the response of the part of the skin which was treated and comparison of this measurement with that of the response of this same part of the treated skin, under the same conditions, with the same active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors other than a specific ligand of RXR receptors, which can become heterodimerized with the RXRs, by itself.

Among the active ligands of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors other than a specific RXR receptor ligand that can become heterodimerized with the RXRs, in particular there are the ligands of RAR (Retinoic Acid Receptors), of VDR (Vitamin D3 Receptor), of the PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptor), and of TR (triiodothyroxine receptor).

It is preferable to use RAR agonists as active ligands of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors other than a specific ligand of the RXR receptors which can become heterodimerized with the RXRs.

Examples of RAR agonists are:

-all-trans retinoic acid  
-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-6-benzo[b]thiophene carboxylic acid

-4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carboxamido]benzoic acid

-4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carbamoyl]benzoic acid.

The following vitamin D derivatives are examples of ligands of the VDR receptor:

-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3

-1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3

-25-hydroxyvitamin D3

-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D2

-1 $\alpha$ ,24-dihydroxyvitamin D2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Examples of specific ligands of the PPAR receptors are bromopalmitic acid and its analogs.

In the preceding and following parts, the term "topical" means any technique for administering a product by direct application to a superficial (or external) part of the body, and "systemic" means any technique for administering a product through a route other than topical, for example enteral and/or parenteral. The preferred route of systemic administration is oral.

The sufficient quantity of at least one active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors other than a specific ligand of the RXR receptors which can become heterodimerized with the RXRs to be applied corresponds to that for which an edematous response was observed on the treated mammal's skin after stages (i) and (ii) (i.e., after application of the two compounds). Specifically, this sufficient quantity corresponds to the maximum limit at which no further response is observed on the treated part of the mammal's skin after stage (i) (i.e., after the single application of the active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors other than a specific ligand of the RXR receptors which can become heterodimerized with the RXRs). Thus, it is preferable, depending on the nature of the compound used, for this quantity to range from 0.0001 wt% to 5 wt% by volume of solution applied.

We will now give several nonlimiting examples intended to demonstrate the effects of this invention and to illustrate various specific formulations according to the invention.

#### Example 1

The test used is the test of edema of the mouse ear induced by topical application of 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-6-benzo[b]thiophene carboxylic acid (analog of all-trans retinoic acid) at 0.003 wt% by volume. According to this model, topical application of 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-6-benzo[b]thiophenecarboxylic acid to the ear causes inflammation characterized by an increase in the ear's thickness. This increase should be at its maximum 5 days after application. Therefore, the response can be quantified by measuring the thickness of the ear with an oditest.

According to this model, in a preliminary study, the maximum dose of 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-6-benzo[b]thiophene carboxylic acid which does not increase the thickness of the mouse ear has been determined. This dose is the one to be used in the following protocol.

The exact protocol is as follows: 10 mice are first treated with 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-6-benzo[b]thiophene carboxylic acid (compound A); one ear receives a topical application at  $t = 0$  with 20  $\mu\text{L}$  of an acetone solution comprising 0.003 wt% by volume of compound A. Of the 10 mice treated in this way, 5 of them

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(group 2) also receive an oral dose of 4-[(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl) carbonyl]benzoic acid (compound B) in Cremophor oil (EL 25%) at  $t = 0$ ; this is administered once per day for 11 days. The 5 mice that are not given compound B constitute group 1. The response is quantified by measuring the thickness of the ear at  $t = 5$  or 6 days. The results are then expressed in % of the synergy effect calculated as follows:

$$\frac{\text{mouse ear thickness (group 2)} - \text{mouse ear thickness (group 1)}}{\text{mouse ear thickness (group 1)}} \times 100$$

Compound B is described elsewhere as a specific agonist of the RXRs (see: Marcus F. Boehm et al., *J. Med. Chem.* 1994, 37: 2930-2941).

The results obtained are summarized in Table 1.

Table 1

<sup>①</sup>	voie topique	dose (%P/V)	<sup>③</sup> voie orale	dose (mg/kg)	effet de synergie (%)
<sup>⑤</sup>	composé A	<sup>②</sup> 0,003	composé B	<sup>⑤</sup> 0	<sup>④</sup> 0
<sup>⑤</sup>	composé A	0,003	composé B	<sup>⑤</sup> 10	73
<sup>⑤</sup>	composé A	0,003	composé B	<sup>⑤</sup> 30	118
<sup>⑥</sup>	PN signifie poids par volume.				

- Key:
- 1 Topical route
  - 2 Dose (% W/V)
  - 3 Oral route
  - 4 Synergy effect (%)
  - 5 Compound
  - 6 WV indicates weight per volume

In addition, under the same operating conditions, topical application of a specific RXR ligand alone, such as compound B, results in no response.

This test has demonstrated clearly that the combination of an RXR receptor ligand with a compound known to be an RXR agonist molecule significantly increases the response in comparison to the response induced by a single topical application of an RXR receptor ligand.

### Example 2

Exactly the same test as in Example 1 is carried out, except that compound B, instead of being administered orally, is applied topically in a solution of acetone at a dose of 0.1 wt% by volume on an ear that has already been treated with compound A at a concentration of 0.01% or 0.003% W/V.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

The results obtained are summarized in Table 2.

Table 2

①	voie topique	dose (%P/V)	①	voie topique	dose (% P/V)	effet de synergie (%)
②	composé A	③ 0,01	②	composé B	② 0,1	③ 159
②	composé A	0,003	②	composé B	② 0,1	541
⑤ PV signifie poids par volume.						

Key: 1 Topical route  
 2 Compound  
 3 Dose (% W/V)  
 4 Synergy effect (%)  
 5 WV indicates weight per volume

### Example 3

Exactly the same test as in Example 1 is carried out, except that compound B is replaced by compound C: (E)-2-[2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)-1-propenyl]4-thiophenecarboxylic acid, and this is applied topically as in Example 2.

Compound C is described as a specific RXR agonist in patent application WO 94/17796 filed by the Allergan company.

The results obtained are summarized in Table 3.

Table 3

①	voie topique	dose (%P/V)	①	voie topique	dose (% P/V)	effet de synergie (%)
②	composé A	③ 0,01	②	composé C	② 0,1	③ 169
②	composé A	0,003	②	composé C	② 0,1	617
⑤ PV signifie poids par volume.						

Key: 1 Topical route  
 2 Compound  
 3 Dose (% W/V)  
 4 Synergy effect (%)  
 5 WV indicates weight per volume

### Claims

1. Process for identifying RXR agonist molecules, characterized in that it includes the following stages: (i) topical application to part of a mammal's skin of a sufficient quantity of at

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



least one compound that is an active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors, other than a specific RXR receptor ligand, and that can become heterodimerized with RXRs, (ii) systemic or topical administration to the same mammal or on the same part of the mammal's skin before, during, or after stage (i) of a molecule capable of RXR agonist activity, and (iii) evaluation of the response on the part of the treated mammal's skin and comparison with the response obtained on this same part of the skin treated only by stage (i).

2. Process according to the preceding claim, characterized in that the mammal is either a rodent such as a mouse, rat, guinea pig, or hamster, or a rabbit.

3. Process according to either of the preceding claims, characterized in that the part of the mammal's skin used is the skin of the ear.

4. Process according to any of the preceding claims, characterized in that the response to stage (iii) to be evaluated corresponds to a change in the thickness of the treated mammal's ear.

5. Process according to any of the preceding claims, characterized in that the active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors, other than a specific RXR receptor ligand, and which can become heterodimerized with the RXRs, is chosen from the ligands of RAR (Retinoic Acid Receptors), VDR (Vitamin D3 Receptor), the PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) and TR (triiodothyroxine receptor).

6. Process according to the preceding claim, characterized in that the active ligand of at least one receptor from the superfamily of steroid/thyroid receptors, other than a specific RXR receptor ligand, and which can become heterodimerized with the RXRs, is chosen from the RAR agonists.

7. Process according to the preceding claim, characterized in that the RAR agonist is chosen from:

- all-trans retinoic acid
- 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)-6-benzo[b]thiophene carboxylic acid
- 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carboxamido]benzoic acid
- 4-[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)carbamoyl]benzoic acid.

8. Process according to Claim 5, characterized in that the VDR receptor ligand is chosen from :

- 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3
- 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D3
- 25-hydroxyvitamin D3
- 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D2
- 1 $\alpha$ ,24-dihydroxyvitamin D2.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

9. Process according to Claim 5, characterized in that the PPAR receptor ligand is bromopalmitic acid.

10. Process according to any of the preceding claims, characterized in that the systemic route is oral administration.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EUROPEAN PATENT OFFICE  
EUROPEAN PATENT NO. 0 749 754 A3

Int. Cl.<sup>6</sup>: A 61 K 49/00  
//A 61 K 31:07  
A 61 K 31:19  
A 61 K 31:38

Filing No.: 96401169.6

Filing Date: May 31, 1996

Publication Date A3: January 15, 1997  
Bulletin 1997/03

Publication Date A2: December 27, 1996  
Bulletin 1996/52

Designated Contracting States: CH DE FR GB LI

Priority  
Date: June 19, 1995  
Country: FR  
No.: 9507301

PROCESS FOR IDENTIFYING RXR RECEPTOR AGONIST COMPOUNDS

Applicant: INTERNATIONAL CENTER FOR  
DERMATOLOGICAL RESEARCH  
GALDERMA – CIRD GALDERMA  
F-06565 Valbonne (FR)

Inventors: Michel Demarchez  
06620 Le Bar sur Loup (FR)

André Jomard  
06460 Saint Vallier de Thiey (FR)

Agent: Christophe André Louis Andral  
L'OREAL  
Charles Zviak Research Center  
Department of Industrial Property  
90, rue du Général Roguet  
92583 Clichy Cedex (FR)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

European  
Patent Office

Application Number  
EP 96 40 1169

## EUROPEAN PARTIAL SEARCH REPORT

Applicable as per Rule 45 of the European Patent Agreement; to  
be used hereafter as European Search Report.

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. <sup>6</sup> )
X	<p>REICHERT, U. AND B. SHROOT (ED.). PHARMACOLOGY AND THE SKIN, VOL. 3. PHARMACOLOGY OF RETINOIDS IN THE SKIN; 8TH CIRD (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) SYMPOSIUM ON ADVANCES IN SKIN PHARMACOLOGY, CANNES, FRANCE, SEPTEMBER 1-3, 1988., page(s) 139-140, XP000566438 BERNERD F ET AL: "MORPHOLOGICAL CHANGES INDUCED BY REPEATED TOPICAL APPLICATION OF RETINOIDS TO HAIRLESS RATS" *whole document* *Material and methods paragraph* ---</p>	1-10	<p>A61K49/00 //A61K31:07, A61K31:19, A61K31:38</p>
			<p>TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl.<sup>6</sup>) A61K</p>
<p><b>INCOMPLETE SEARCH</b></p> <p>The search department is of the opinion that one or more claims does/do not correspond to the requirements of the EPU to the extent that it is possible only in part, if at all, to provide a meaningful assessment of the state of the art for these claims.</p> <p>Fully researched patent claims:</p> <p>Incompletely researched patent claims:</p> <p>Not researched patent claims:</p> <p>Reason for limitation of the research:</p> <p>See Supplementary Sheet C</p>			
<p>Place of search The Hague</p>		<p>Date of completion of the search October 15, 1995</p>	<p>Examiner Dullaart, A.</p>
<p><b>CATEGORY OF CITED DOCUMENTS</b></p> <p>X: Particularly relevant if taken alone. Y: Particularly relevant if combined with another document of the same category. A: Technological background. O: Non-written disclosure. P: Intermediate document.</p> <p>T: Theory or principle underlying the invention. E: Earlier patent document, but published on, or after the filing date. D: Document cited in the application. L: Document cited for other reasons.</p> <p>&amp;: Member of the same patent family, corresponding document.</p>			

THIS PAGE BLANK (USPTO)



EP 0 749 745 A3

European Patent Office

EP 96401169 -C-

**INCOMPLETE SEARCH**

The Search Division believes that this European Patent application does not comply with the provisions of the European Patent Convention, so that a meaningful search on the state of the art cannot be done for part of the claims.

Claims that have been the subject of complete searches.

Claims that have been the subject of incomplete searches: 1-6, 10

Claims that have not been the subject of searches:

Reason for limitation of the search:

Because of the large number of compounds theoretically covered by the general definition of Claims 1-6 and 10, the search had to be restricted for economic reasons. The search was limited to compounds for which the pharmacological data are provided and/or to the compounds mentioned in the claims and/or the compounds mentioned in the descriptions (see Directives, Part B, Chapter III, paragraph 3.6).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FRENCH REPUBLIC  
National Institute  
of Industrial Property

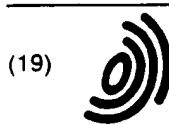
Application Number  
EP 96 40 1169

### PARTIAL PRELIMINARY SEARCH REPORT

established on the basis of the most recent claims  
filed before the start of the search  
see Supplementary Pages

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Claims concerned	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (Int. Cl. <sup>6</sup> )
Category	Citation of document with indication where appropriate, of relevant passages		
X	REICHERT, U. AND B. SHROOT (ED.). PHARMACOLOGY AND THE SKIN, VOL. 3. PHARMACOLOGY OF RETINOID IN THE SKIN; 8TH CIRD (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) SYMPOSIUM ON ADVANCES IN SKIN PHARMACOLOGY, CANNES, FRANCE, SEPTEMBER 1-3, 1988., page(s) 98-99, XP000566437 CAVEY M T ET AL: "TRITIATED CD270 A NEW CHEMICALLY STABLE RADIOLIGAND FOR CYTOSOLIC RETINOIC ACID-BINDING PROTEIN" *whole document*	1-10	
X	LEUKEMIA, 1994, VOL. 8, SUPPL. 3, PAGE(S) S1-S10, XP000566434 PEMRICK S.M. ET AL: "The retinoid receptors" *figure 1* *page S4*	1-10	TECHNICAL FIELDS SEARCHED (Int. Cl. <sup>6</sup> )
X	ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 1994, VOL. 314, NO. 1, PAGE(S) 82-89., XP000566929 TAKASHI N ETAL: "Induction of Differentiation and Covalent Binding to Proteins by the Synthetic Retinoids Ch55 and Am80" *abstract* *Discussion paragraph*	1-10	
P,X	EP 0 694 301 A (CIRD GALDERMA) *figures* *examples* *claims*	1-10	

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 749 754 A2**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
27.12.1996 Bulletin 1996/52

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **A61K 49/00**  
// A61K31:07, A61K31:19,  
A61K31:38

(21) Numéro de dépôt: **96401169.6**

(22) Date de dépôt: **31.05.1996**

(84) Etats contractants désignés:  
**CH DE FR GB LI**

• **Jomard, André**  
**06460 Saint Vallier de Thieu (FR)**

(30) Priorité: **19.06.1995 FR 9507301**

(74) Mandataire: **Andral, Christophe André Louis**  
**L'OREAL**

(71) Demandeur: **CENTRE INTERNATIONAL DE**  
**RECHERCHES DERMATOLOGIQUES**  
**GALDERMA - CIRD GALDERMA**  
**F-06565 Valbonne (FR)**

**Centre de Recherche Charles Zviak**  
**Département Propriété Industrielle**  
**90, rue du Général Roguet**  
**92583 Clichy Cedex (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **Demarchez, Michel**  
**06620 Le Bar sur Loup (FR)**

(54) **Procédé pour identifier des composés agonistes des récepteurs RXRs**

(57) La présente invention concerne un procédé pour identifier des molécules agonistes des RXRs, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un li-

gand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère.

**EP 0 749 754 A2**

## Description

La présente invention a pour objet un procédé pour identifier des composés agonistes des récepteurs RXRs en utilisant un mammifère, tel que les rongeurs (rat, cobaye, hamster, lapin, souris...).

On sait que l'acide rétinolique *tout-trans* est un puissant modulateur (i.e. un inhibiteur ou, au contraire, un stimulateur, selon la nature des cellules traitées) de la différenciation et de la prolifération de nombreux types cellulaires normaux ou transformés. Par exemple, il inhibe la différenciation des cellules épithéliales, tels que les kératinocytes de l'épiderme. Il inhibe aussi la prolifération de nombreuses cellules transformées telles que les cellules de mélanomes.

On sait, d'une manière générale, que l'acide rétinolique *tout-trans* (*all-trans* retinoic acid) agit sur la différenciation et la prolifération des cellules en interagissant avec des récepteurs nucléaires appelés RARs (Retinoic Acid Receptors) contenus dans le noyau cellulaire. Ces récepteurs, après fixation du ligand (i.e. de l'acide rétinolique *tout-trans*), interagissent avec la région promotrice de gènes régulés par l'acide rétinolique au niveau d'éléments de réponses spécifiques. Pour se fixer sur les éléments de réponse, les RARs s'hétérodimérisent avec un autre type de récepteurs connus sous le nom de RXRs, le ligand naturel des RXRs étant l'acide 9-*cis*-rétinolique. Les RXRs sont considérés comme des "master regulatory proteins" car ils interagissent pour former des hétéromères, comme avec les RARs, avec d'autres membres de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, tels que le récepteur de la vitamine D3 (VDR), le récepteur de la triiodothyroxine (TR) et les PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors).

Compte tenu des activités biologiques mentionnés ci-dessus, on comprend l'intérêt de trouver de nouveaux composés agonistes des récepteurs RXRs. Ainsi, il a déjà été décrit dans de nombreux brevets et publications l'intérêt d'utiliser ces composés dans le domaine pharmaceutique, et plus particulièrement dermatologique.

De nombreux analogues structuraux synthétiques de l'acide rétinolique *tout-trans* ou de l'acide 9-*cis*-rétinolique, couramment dénommés "rétinoïdes", ont été décrits à ce jour dans la littérature. Certaines de ces molécules sont capables de se fixer et d'activer (agonistes) ou à l'inverse de désactiver (antagoniste) spécifiquement les RARs ou, au contraire, les RXRs. D'autres analogues, enfin, ne présentent aucune sélectivité particulière vis-à-vis de ces différents récepteurs. A cet égard, et par exemple, l'acide 9-*cis* rétinolique active à la fois les RARs et les RXRs, sans sélectivité notable pour l'un ou l'autre de ces récepteurs (ligand non spécifique), alors que l'acide rétinolique *tout-trans* active, quant à lui, sélectivement les RARs (agoniste spécifique des RARs).

Chez la souris, il a été montré que l'acide rétinolique *tout-trans* en administration unique par voie topique induit une réponse, dépendante de la dose, de prolifération épidermique, avec un maximum de réponse quatre jours après l'application ("Retinoic acid provokes a regeneration-like proliferative response in murine epidermis" Arch. Dermatol Res. 1992, 284:418-423). En accord avec ce résultat, la réponse à une application topique d'acide rétinolique *tout-trans* sur l'oreille de souris se traduit notamment par une augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris. Cette augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris semble être due à une augmentation de l'épaisseur de l'épiderme et à une apparition d'un oedème dermique. Cette réponse peut donc être facilement mesurée à l'aide d'un appareil, tel que l'oditest, celle-ci étant maximale aux cinquième et sixième jours après l'application.

A l'inverse, dans les mêmes conditions opératoires, les ligands spécifiques des RXRs appliqués seuls de manière topique ou orale sur l'oreille de souris n'induisent aucun effet clinique.

La Demanderesse vient de découvrir que la réponse à une application topique sur la peau d'un mammifère d'un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs peut être synergisée par l'administration par voie systémique ou topique d'un agoniste des RXRs.

Ainsi, la présente invention a pour but de proposer un procédé simple pour identifier des molécules agonistes des RXRs.

Ce but et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne un procédé pour identifier des molécules agonistes des RXRs, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'au moins un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère et on la compare avec la réponse obtenue sur cette même partie de peau traitée par la seule étape (i).

Ainsi lorsque la molécule administrée est un agoniste des RXRs, l'épaisseur de la partie de la peau traitée du mammifère par une molécule qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs augmente. On peut alors parler de synergie de la réponse, puisque la molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs à tester n'induit aucun effet clinique lorsqu'elle est seule appliquée par voie topique.

De manière pratique, le mammifère est un rongeur tel qu'une souris, un rat, un cobaye, un hamster ou un lapin.

La partie de la peau de mammifère utilisée peut être n'importe quelle partie du corps du mammifère.

La réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère à évaluer correspond à une modification clinique de celle-ci. De manière générale, cette réponse à évaluer correspond à une modification de l'épaisseur de la partie de la peau ainsi traitée.

5 Ainsi, la mesure de l'épaisseur de la partie de la peau ainsi traitée peut être réalisée par toute méthode connue en soi.

Lorsque la partie de la peau utilisée est lisse, on peut mesurer son épaisseur en la pliant.

De manière plus pratique, on utilise la peau de l'oreille. La mesure de l'épaisseur de l'oreille peut alors être réalisée par un oditest.

10 Bien entendu, l'évaluation de l'étape (iii) correspond à une mesure de la réponse de la partie de la peau ainsi traitée et à une comparaison de cette mesure avec celle de la réponse de cette même partie de la peau traitée, dans les mêmes conditions, avec le même ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs seul.

15 Parmi les ligands actifs d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs, on peut notamment citer les ligands des RARs (Retinoic Acid Receptors), du VDR (Vitamine D3 Receptor), des PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) et du TR (récepteur de la triiodothyroxine).

On préfère utiliser comme ligands actifs d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs les agonistes des RARs.

20 Parmi les agonistes des RARs, on peut plus particulièrement citer :

- l'acide rétinolique *tout-trans*,
- l'acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen carboxylique,
- 25 - l'acide 4-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) carboxamido] benzoïque,
- l'acide 4-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) carbamoyl] benzoïque.

Comme exemples de ligands du récepteur VDR, on peut citer les dérivés de la vitamine D suivants :

- 30 - 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D3,
- 1 $\alpha$ -hydroxyvitamine D3,
- 25-hydroxyvitamine D3,
- 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D2,
- 35 - 1 $\alpha$ ,24-dihydroxyvitamine D2.

Parmi les ligands spécifiques des récepteurs PPARs, on peut notamment citer l'acide bromopalmitique et ses analogues.

40 Dans ce qui suit ou ce qui précède, on entend par voie topique, toute technique d'administration d'un produit par application directe de ce dernier sur une partie superficielle (ou externe) du corps, et par voie systémique, toute technique d'administration d'un produit par une voie autre que topique, par exemple entérale et/ou parentérale. Dans le cas de la voie systémique, on préfère utiliser la voie orale.

45 La quantité suffisante d'au moins un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs à appliquer correspond à celle à laquelle on observe une réponse oedémateuse de la partie traitée de la peau du mammifère après les étapes (i) et (ii) (c'est à dire après application des deux composés). De manière pratique, cette quantité suffisante correspond à la limite maximale à laquelle on n'observe pas encore de réponse de la partie traitée de la peau du mammifère après l'étape (i) (c'est à dire après la seule application du ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroidiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs). Ainsi, de préférence et selon la nature du composé utilisé, cette quantité varie entre

50 0,0001% et 5% en poids par volume de solution appliquée.

On va maintenant donner, à titre nullement limitatif, plusieurs exemples destinés d'une part à démontrer les effets attachés à la présente invention, et, d'autre part, à illustrer diverses formulations concrètes conformes à l'invention.

### EXEMPLE 1

55

Le test utilisé est donc celui de l'oedème de l'oreille de souris induit par application topique de l'acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen carboxylique (analogue de l'acide rétinolique *tout-trans*) à 0,003% en poids par volume. Selon ce modèle, une application topique de l'acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetra-

méthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen carboxylique sur l'oreille provoque une inflammation qui se caractérise par l'augmentation de l'épaisseur de cette oreille, cette augmentation devenant maximale au bout de 5 jours après l'application. La réponse peut donc être quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille par un oditest.

Selon ce modèle, dans une étude préliminaire, la dose maximale à appliquer d'acide 2-(5.6.7.8-tetrahydro-5.5.8.8-tetraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen carboxylique n'induisant pas d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris a été déterminée. C'est cette dose qui est utilisée lors du protocole opératoire suivant.

Le protocole opératoire exact est le suivant : 10 souris sont tout d'abord traitées avec l'acide 2-(5.6.7.8-tetrahydro-5.5.8.8-tetraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen carboxylique (composé A), en procédant sur l'une de leur oreille à une application topique à un temps t=0 avec 20 µl d'une solution d'acétone comprenant 0,003 % en poids par volume du composé A. On fait absorber par voie orale à 5 (= groupe 2) sur 10 des souris ainsi traitées de l'acide 4-(3.5.5.8.8-pentaméthyl-5.6.7.8-tétrahydro-2-naphtyl)carbonyl benzoïque (composé B) dans de l'huile de type cremophor (EL 25%) à partir de t=0 et ceci une fois par jour pendant 11 jours. Les 5 souris n'ayant pas absorbé le composé B constituent le groupe 1. La réponse est quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille à t = 5 ou 6 jours. Les résultats sont ensuite exprimés en % de l'effet de synergie calculé de la façon suivante :

$$\frac{\text{épaisseur oreille souris (Groupe 2)} - \text{épaisseur oreille souris (Groupe 1)}}{\text{épaisseur oreille souris (Groupe 1)}} \times 100$$

Par ailleurs, le composé B est décrit comme étant un agoniste spécifique des RXRs (voir : Marcus F. Boehm et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2930-2941).

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 1 suivant.

tableau 1

voie topique	dose (%P/V)	voie orale	dose (mg/kg)	effet de synergie (%)
composé A	0.003	composé B	0	0
composé A	0.003	composé B	10	73
composé A	0.003	composé B	30	118

PN signifie poids par volume.

De plus, dans les mêmes conditions opératoires, l'application par voie topique de ligand spécifique des RXRs seul, tel que le composé B, n'induit aucune réponse.

Ainsi, on démontre clairement grâce à ce test que l'association d'un ligand de récepteurs RARs avec un composé connu comme étant une molécule agoniste RXR augmente de manière importante la réponse comparativement à la réponse induite par une application topique unique d'un ligand de récepteurs RARs.

## EXEMPLE 2

On réalise exactement le même test qu'à l'exemple 1, sauf que le composé B, au lieu d'être administré oralement, est appliqué topiquement dans une solution d'acétone à une dose de 0,1 % en poids par volume sur une oreille déjà traitée par le composé A à une concentration de 0,01% ou de 0,003 % P/V.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2 suivant.

tableau 2

voie topique	dose (%P/V)	voie topique	dose (% P/V)	effet de synergie (%)
composé A	0.01	composé B	0,1	159
composé A	0.003	composé B	0,1	541

PV signifie poids par volume.

## EXEMPLE 3

On réalise exactement le même test qu'à l'exemple 1, sauf que le composé B est remplacé par un composé C l'acide (E)-2-[2-(3.5.5.8.8-pentaméthyl-5.6.7.8-tétrahydro-2-naphtyl)-1-propényl]4-thiophénecarboxylique et est appliqué de manière topique comme dans l'exemple 2.

Le composé C est décrit comme étant un agoniste spécifique des RXRs dans la demande de brevet WO 94/17796



déposée par la société Allergan.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3 suivant.

tableau 3

voie topique	dose (%P/V)	voie topique	dose (% P/V)	effet de synergie (%)
composé A	0.01	composé C	0.1	169
composé A	0.003	composé C	0.1	617
PV signifie poids par volume				

### Revendications

1. Procédé pour identifier des molécules agonistes des RXRs, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :  
 (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'au moins un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroïdiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère et on la compare avec la réponse obtenue sur cette même partie de peau traitée par la seule étape (i).
2. Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le mammifère est un rongeur tel qu'une souris, un rat, un cobaye, un hamster ou un lapin.
3. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la partie de la peau de mammifère utilisée est la peau de l'oreille.
4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que la réponse à évaluer à l'étape (iii) correspond à une modification de l'épaisseur de la partie de la peau ainsi traitée du mammifère.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroïdiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs est choisi parmi les ligands des RARs (Retinoic Acid Receptors), du VDR (Vitamine D3 Receptor) et des PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) et du TR (récepteur de la triiodothyroxine).
6. Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroïdiens, autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs, est choisi parmi les agonistes des RARs.
7. Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que l'agoniste des RARs est choisi parmi :
  - l'acide rétinoïque *tout-trans*,
  - l'acide 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen carboxylique,
  - l'acide 4-[(5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) carboxamido] benzoïque,
  - l'acide 4-[(5,6,7, 8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-2-naphtyl) carbamoyl] benzoïque.
8. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le ligand du récepteur VDR est choisi parmi :
  - 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D3,
  - 1 $\alpha$ -hydroxyvitamine D3,
  - 25-hydroxyvitamine D3,
  - 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D2,
  - 1 $\alpha$ ,24-dihydroxyvitamine D2.
9. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le ligand des récepteurs PPARs est l'acide bromopalmique.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que cas la voie systémique est la voie orale

5

10

15

20

25

30

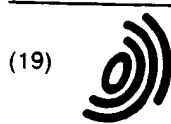
35

40

45

50

55



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 749 754 A3**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(88) Date de publication A3:  
15.01.1997 Bulletin 1997/03

(51) Int Cl.<sup>6</sup> **A61K 49/00**  
// A61K31:07, A61K31:19,  
A61K31:38

(43) Date de publication A2:  
27.12.1996 Bulletin 1996/52

(21) Numéro de dépôt: **96401169.6**

(22) Date de dépôt: **31.05.1996**

(84) Etats contractants désignés:  
**CH DE FR GB LI**

• **Jomard, André**  
**06460 Saint Vallier de Thieu (FR)**

(30) Priorité: **19.06.1995 FR 9507301**

(74) Mandataire: **Andral, Christophe André Louis**  
**L'OREAL**  
**Centre de Recherche Charles Zviak**  
**Département Propriété Industrielle**  
**90, rue du Général Roguet**  
**92583 Clichy Cedex (FR)**

(71) Demandeur: **CENTRE INTERNATIONAL DE**  
**RECHERCHES DERMATOLOGIQUES**  
**GALDERMA - CIRD GALDERMA**  
**F-06565 Valbonne (FR)**

(72) Inventeurs:  
• **Demarchez, Michel**  
**06620 Le Bar sur Loup (FR)**

(54) **Procédé pour identifier des composés agonistes des récepteurs RXRs**

(57) La présente invention concerne un procédé pour identifier des molécules agonistes des RXRs, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes: (i) on applique topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs stéroïdiens/thyroïdiens, autre qu'un li-

gand spécifique des récepteurs RXRs, et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs, (ii) on administre par voie systémique ou topique sur ce même mammifère ou sur cette même partie de la peau du mammifère, avant, pendant ou après l'étape (i), une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs et (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère.

**EP 0 749 754 A3**



Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**  
qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet  
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure  
comme le rapport de la recherche européenne

Numero de la demande

EP 96 40 1169

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CL6)
X	<p>REICHERT, U. AND B. SHROOT (ED.). PHARMACOLOGY AND THE SKIN, VOL. 3. PHARMACOLOGY OF RETINOIDS IN THE SKIN; 8TH CIRD (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) SYMPOSIUM ON ADVANCES IN SKIN PHARMACOLOGY, CANNES, FRANCE, SEPTEMBER 1-3, 1988., pages 139-140, XP000566438 BERNERD F ET AL: "MORPHOLOGICAL CHANGES INDUCED BY REPEATED TOPICAL APPLICATION OF RETINOIDS TO HAIRLESS RATS" * le document en entier *</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-10	<p>A61K49/00 //A61K31:07, A61K31:19, A61K31:38</p>
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL6)
			A61K
<b>RECHERCHE INCOMPLETE</b>			
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.            Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:            Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes:            Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches:            Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p style="text-align: center;">voir feuille supplémentaire C</p>			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		15 Octobre 1996	Dullaart, A
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b>			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul            Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie            A : arrière-plan technologique            O : divulgation non-écrite            P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention            E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date            D : cite dans la demande            L : cite pour d'autres raisons            &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

**RECHERCHE INCOMPLETE**

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.

Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes:

Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-6, 10

Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches:

Raison pour la limitation de la recherche:

A cause du grand nombre de composés, que définit théoriquement la définition générale de la/des revendication(s) 1-6 et 10, la recherche a dû être restreinte pour des raisons d'économie. La recherche a été limitée aux composés pour lesquels des données pharmacologiques sont fournies et/ou aux composés mentionnés dans les revendications et/ou aux composés mentionnés dans la description (voir Directives, Partie B, chapitre III, paragraphe 3.6).



Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numero de la demande  
EP 96 40 1169

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	REICHERT, U. AND B. SHROOT (ED.). PHARMACOLOGY AND THE SKIN, VOL. 3. PHARMACOLOGY OF RETINOIDS IN THE SKIN;8TH CIRD (CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES) SYMPOSIUM ON ADVANCES IN SKIN PHARMACOLOGY, CANNES, FRANCE, SEPTEMBER 1-3, 1988. . pages 98-99, XP000566437 CAVEY M T ET AL: "TRITIATED CD270 A NEW CHEMICALLY STABLE RADIOLIGAND FOR CYTOSOLIC RETINOIC ACID-BINDING PROTEIN" * le document en entier *	1-10	
X	LEUKEMIA, 1994, VOL. 8, SUPPL. 3, PAGE(S) S1-S10, XP000566434 PEMRICK S.M. ET AL: "The retinoid receptors" * figure 1 * * page S4 *	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
X	ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, 1994, VOL. 314, NO. 1, PAGE(S) 82-89., XP000566929 TAKAHASHI N ET AL: "Induction of Differentiation and Covalent Binding to Proteins by the Synthetic Retinoids Ch55 and Am80" * abrégé * * paragraphe Discussion *	1-10	
P,X	EP 0 694 301 A (CIRD GALDERMA) * figures * * exemples * * revendications *	1-10	
	---	---	
	-/--		



Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numero de la demande  
EP 96 40 1169

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	EP 0 608 532 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) * abrégé * * exemples * * revendications *	1-10	
X	WO 94 12880 A (LA JOLLA CANCER RESEARCH FOUNDATION) * abrégé * * exemples * * revendications 1-11 *	1-10	
X	DATABASE WPI Section Ch. Week 9515 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class 805, AN 95-109373 XP002000220 & JP 07 002 674 A (HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F), 6 Janvier 1995 * abrégé *	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
X	DATABASE DISSERTATION ABSTRACTS University Microfilms International AAD94-23301, ROSEN, EVAN DAVID: "PROTEIN-PROTEIN INTERACTIONS INVOLVING ERBA SUPERFAMILY MEMBERS (THYROID HORMONE, RETINOIC ACID)" XP002000219 * abrégé * & DISSERTATION ABSTRACTS INTERNATIONAL. VOLUME: 55/04, SECTION: B, PAGE: 1308. ABSTRACT OF THESIS (PH.D.), 1994, THE UNIVERSITY OF MICHIGAN, 138 PAGES.	1-10	
	---		
	-/--		



Office européen  
des brevets

**RAPPORT PARTIEL  
DE RECHERCHE EUROPEENNE**

Numero de la demande  
EP 96 40 1169

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
Categorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
X	NUCLEIC ACIDS RES, 11-3-1993, VOL. 21, NO. 5, PAGE(S) 1231-7, XP002000215 SCHRADER M ET AL: "RXR-dependent and RXR-independent transactivation by retinoic acid receptors." * abrégé * * paragraphe Results *	1-10	
X	BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN., VOL. 204, NO. 2, PAGE(S) 498-504, 1994, XP002000216 SAFONOVA, IRINA ET AL: "Fatty acids and retinoids act synergistically on adipose cell differentiation" * abrégé * * page 499 * * paragraphe Results * * paragraphe Discussion *	1-10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
T	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 1995, VOL. 38, NO. 15, PAGE(S) 2820-2829, XP002000217 BEARD R.L. ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of stilbene retinoid analogs substituted with heteroaromatic carboxylic acids" * le document en entier *	1-10	
P,X	J. BIOL. CHEM., VOL. 270, NO. 51, PAGE(S) 30765-72, Décembre 1995, XP002000218 APFEL, CHRISTIAN M. ET AL: "Enhancement of HL-60 differentiation by a new class of retinoids with selective activity in retinoid X receptor" * abrégé * * tableau 1 * * page 30769 * * page 30771 *	1-10	